

1981.04.13
Group 122



日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

添付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
in this Office.

願年月日 1981年4月13日
Date of Application:

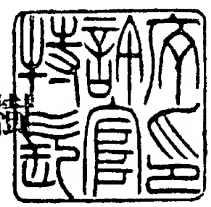
願番号 昭和56年特許願第55231号
Application Number:

願人 三共株式会社
Applicant(s):

19 月 10 日

特許庁長官
Director-General,
Patent Office

島田 春樹



出証昭56-25302

207D501/20
A61K31/545



特 許 願

(特許法第38条ただし書(1)
の規定による特許出願)

昭和56年4月13日

(5,400円)

特許庁長官 島田春樹 殿

1. 発明の名称

セフアロスポリン誘導体およびその製造法

2. 特許請求の範囲に記載された発明の数 4

3. 発明者 東京都品川区広町1丁目2番58号

居所

三共株式会社中央研究所内

氏名

中尾英雄

(外4名)

4. 特許出願人

住所 〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目1番地の6

名称

(185) 三共株式会社

代表者 取締役社長 河村喜典

5. 代理人

居所 〒140 東京都品川区広町1丁目2番58号

三共株式会社内

電話 492-3131

氏名

弁理士

(6007)

檜出庄治

6. 添付書類の目録

(1) 明細書

1 通

(2) 図面

なし

(3) 委任状

1 通

(4) 願書副本

1 通

特許庁

56. 4. 14

出願第二課
戸



各務
所

56 055231

7. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

(1) 発明者 東京都品川区品川1丁目2番58号

サキヨウ株式会社中央研究所内

氏名 藤本光一

居所 同所

氏名 岩原賢夫

居所 同所

氏名 菅原真一

居所 同所

氏名 五十嵐 勇

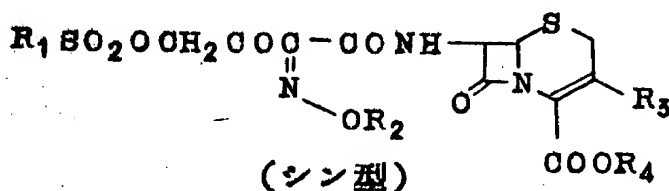
明 細 書

1. 発明の名称

セフアロスポリン誘導体およびその製造法

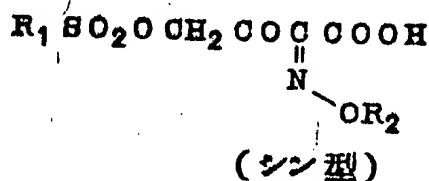
2. 特許請求の範囲

(1) 式



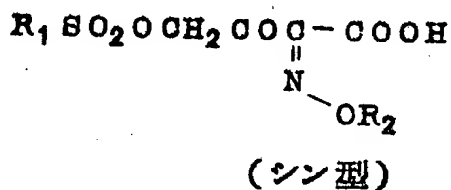
〔式中、 R_1 は置換基を有していてもよいフェニル基または低級アルキル基を、 R_2 は低級アルキル基を、 R_3 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基 または式 $-CH_2R_5$ (式中、 R_5 は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アジド基、アシルオキシ基、カルバモイルオキシ基、置換されていてもよい複素環チオ基を示す。)を、 $COOR_4$ はエステル化されていてもよいカルボキシ基を示す。〕で表わされるセフアロスポリン誘導体。

(2) 式

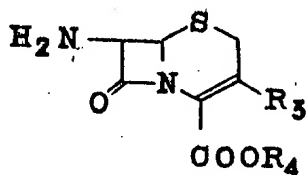


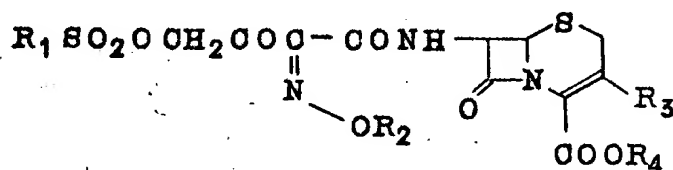
〔式中、 R_1 は置換基を有していてもよいフェニル基または低級アルキル基を、 R_2 は低級アルキル基を示す。〕で表わされるアルコキシイミノ酪酸誘導体。

(3) 式



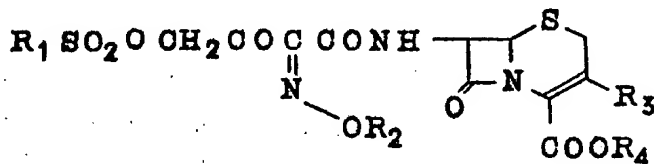
〔式中、 R_1 は置換基を有していてもよいフェニル基または低級アルキル基を、 R_2 は低級アルキル基を示す。〕で表わされるアルコキシイミノ酪酸またはそのカルボキシル基における反応性誘導体と式



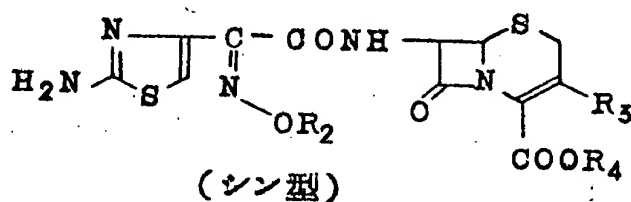


〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および $COOR_4$ は前述したものと同意義を示す。〕で表わされるセフアロスポリン誘導体の製造法。

(4) 式



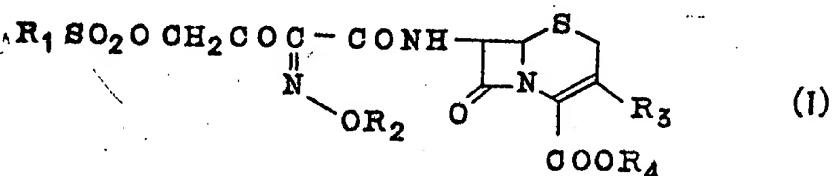
〔式中、 R_1 は置換基を有していてもよいフェニル基または低級アルキル基を、 R_2 は低級アルキル基を、 R_3 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基 または式 $-\text{CH}_2\text{R}_5$ (式中、 R_5 は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アジド基、アシルオキシ基、カルバモイルオキシ基、置換されていてもよい複素環チオ基を示す。) を、 COOR_4 はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表わされる化合物とチオ尿素とを反応させることを特徴とする式



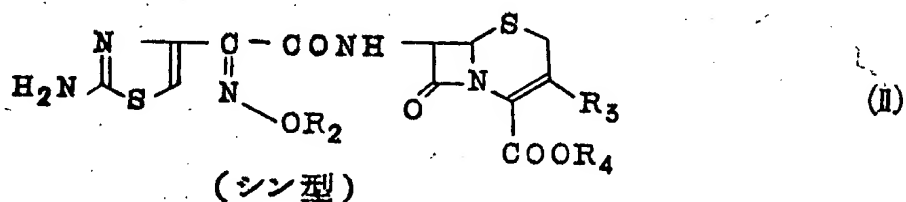
〔式中、 R_2 , R_3 および COOR_4 は前述したものと同意義を示す。〕で表わされるセファロスポリン誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は 式



〔式中、R₁は置換されていてもよいフェニル基または低級アルキル基、R₂は低級アルキル基、R₃は水素原子、ハロゲン、水酸基、低級アルコキシ基、または式 -CH₂R₅（式中、R₅は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、ハロゲン、アジド基、アシルオキシ基、カルバモイルオキシ基、置換されていてもよい複素環チオ基を示す。）、COOR₄はエステル化されていてもよいカルボキシ基を示す。〕で表わされるセファロsporin誘導体、その合成中間体、それらの製造法、および上記化合物(I)とチオ尿素とを反応させる式



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わ

207118

後
出
理
庄
士

される、7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (シン) - アルコキシイミノアセトアミド] セファロsporin誘導体の製造法に関する。

現在、いくつかのセファロsporinはペニシリンと共に優れた抗菌剤として広く感染症の治療や予防に用いられているが、更に抗菌活性の強いもの、抗菌スペクトルの広いもの、或は経口投与可能なものなどを見出す目的で研究が盛んに行われている。その結果、上記Ⅱ式で表わされる化合物の中で、例えば Cefotaxime (R₂ がメチル基、R₃ がアセトキシメチル基、R₄ が水素またはナトリウム)、 Cefmenoxime (R₂ がメチル基、R₃ が (1 - メチルテトラゾール - 5 - イル) チオメチル基、R₄ が水素またはナトリウム)、 Ceftriaxime (R₂ がメチル基、R₃ が水素原子、R₄ が水素またはナトリウム) と呼ばれる化合物はいづれも抗菌活性が強く、抗菌スペクトルも広いことが見出されたために現在臨床試験が行なわれている。

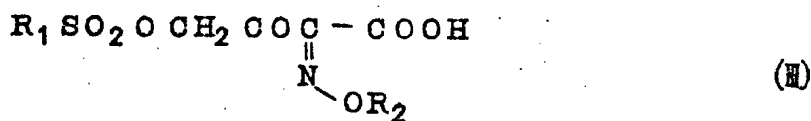
さらに、 R_2 が低級アルキル基、 R_3 が低級アルコキシメチル基であり、 $COOR_4$ が生理的条件下で脱離されるエステルを表わす新規化合物が、抗菌活性が強い経口剤として有用であることが本願発明者らによつて見出されている（特願昭 5 5 - 136449 号）。

一方これらの製法に関しても既にいくつかの方法が知られている。例えば、テトラヘドロン、3 4 巻、2233 頁乃至 2243 頁（1978 年）、ザ・ジャーナル・オブ・アンチバイオチックス 3 4 巻、171 頁乃至 192 頁（1981 年）、特開昭 5 2 - 102293 号、同 5 3 - 34795 号、同 5 4 - 98795 号等に記載されている。これらの方法を大別すると、前記Ⅱ式の 7 位の側鎖である 2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - アルコキシイミノアセチル部分を別途合成しておいて 7 - アミノセフアロスポリンに結合させる方法と、 α - ハロケトンとチオ尿素との反応を利用して最終にアミノチアゾール部分を形成させる方法になる。この場合重要なことは工業的に製造可

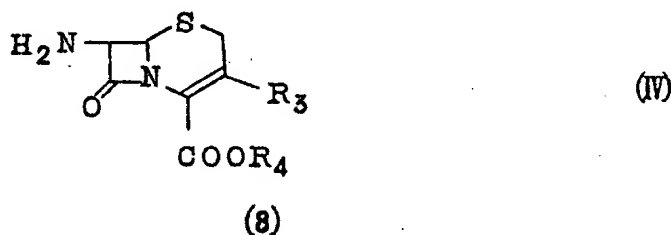
能なものと、7位側鎖のアルコキシイミノ部分の抗菌活性の面で不必要な異性体であるアンチ型化合物の副生を抑えることである。

本発明者らの研究によると、上記方法における前者の方法はアンチ異性体の生成率が多く、後者の方法は文献（ザ・ジャーナル・オブ・アンチバイオチックス、34巻、189頁乃至190頁）によれば極めて収率が悪い。このような状況のため本発明者らは前記式Ⅱを有する化合物の工業的な製法の研究を行ない、高収率で目的化合物が得られる本発明を完成した。

すなわち、式(Ⅲ)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる新規な4-スルホニルオキシ-3-オキソ-2-アルコキシイミノ酪酸（シン異性体）またはその反応性誘導体と式(Ⅳ)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる 7-アミノセファロスポリン誘導体とを反応させると高収率で新規な化合物(I)が得られ、この化合物(I)にチオ尿素を反応させると高収率で目的とするシン型の化合物(II)が製造されることを見出した。

すなわち、本発明は、

- (1) 4-アリール(またはアルキル)スルホニルオキシ-3-オキソ-2-アルコキシイミノ酪酸 (II)
- (2) 7-(4-アリール(またはアルキル)スルホニルオキシ-3-オキソ-2-アルコキシイミノブチリルアミノ)セファロスポリン誘導体 (I)
- (3) 化合物(II)の反応性誘導体と7-アミノセファロスポリン誘導体(IV)とを反応させることを特徴とする式(I)で表わされる化合物の製造法
- (4) 化合物(I)とチオ尿素とを反応させることを特徴とする 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(シン)-アルコキシ

イミノアセトアミド]セフアロスポリン誘導体
(II)の製造法に関するものである。

式(I), (II)において R_1 はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル基のような炭素数1乃至6の低級アルキル基またはフェニル基を示し、フェニル基は置換基を有していてもよい。すなわちメチル、エチル基のような低級アルキル基、メトキシ、エトキシ基のような低級アルコキシ基、塩素、臭素のようなハロゲン原子で置換されていてもよく、置換基の数は1~5で、複数の場合は同一種類でなくてもよい。通常 R_1 として好適なものはフェニル、パラメチルフェニル、メチル基等である。式(I), (II)において R_2 はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル基のような炭素数1~6の低級アルキル基を示すが、特にメチル基が好適である。 R_3 は水素原子、クロル、ブロムのようなハロゲン原子、水酸基、メトキシ、エトキシ基のような

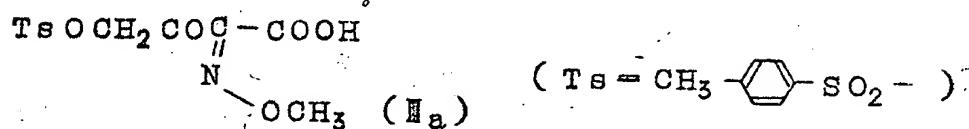
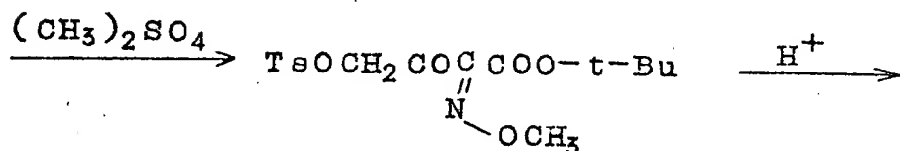
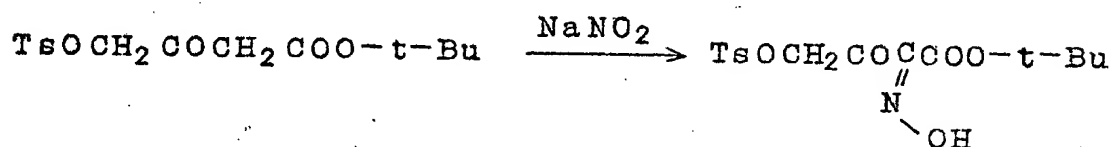
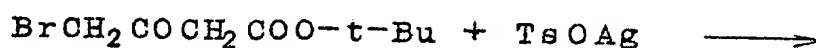


低級アルコキシ基、または置換されていてもよいメチル基（式 $-\text{CH}_2\text{R}_5$ ）を示し、置換基 R_5 としては水酸基、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ基のような低級アルコキシ基、クロル、ブロムのようなハロゲン原子、アジド基、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、3-オキソブチリルオキシ基などの置換されていてもよい炭素数 2~4 の低級脂肪族カルボン酸アシルオキシ基、カルバモイルオキシ基、またはヘテロ環チオ基等があげられる。ここにヘテロ環とは O, S または N から選ばれた 1~4 個の異種原子を含有する 5~6 員環であつて、N 原子はオキシド化されていてもよい。これらの異項環としては、たとえばビリジン、N-オキシビリジン、ピリミジン、ピリダジン、1, 2, 4-トリアゾロン、チアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、トリアゾール、1H-テトラゾール等があげられる。またこれらヘテロ環上にメチル、エチル等の低級アルキル基、水酸

基、メトキシ、エトキシ等の低級アルコキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、カルボキシメチル基、スルホメチル基、ジメチルアミノエチル基等の置換基を有していてもよい。 COOR_4 で表わされるエステル化されていてもよいカルボキシ基とは、カルボキシ基またはそのナトリウム、カリウム、ジシクロヘキシルアミン塩等のアルカリ、アルカリ土類金属などの無機塩若しくは有機塩、さらにはエステル化されたカルボキシ基を意味する。このようなエステルとしては、たとえばメチル、エチル、第3級ブチル、ベンジル、フェナシル、トリメチルシリル、ベンズヒドリル、フェニル若しくはメトキシメチルエステルのような製法における保護基を形成するエステルあるいはフタリジル、アルカノイルオキシメチル（たとえばアセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、ベンゾイルオキシメチル基等）若しくは α -エトキシカルボニルオキシエチルのような生理的条件下で脱離されるエステルな

どが用いられる。

つぎに本発明の反応について説明する。化合物(Ⅲ)は新規な物質であり、例えば R_1 が 4-メチルフェニル基、 R_2 がメチル基で示される化合物(Ⅲ_a)は以下のルートで合成した。



化合物(Ⅲ)と(Ⅳ)を反応させて(I)を得る反応において、(Ⅲ)は遊離のままあるいはその反応性誘導体として使用されるが、遊離のまま使用する場合には適当な縮合剤を用いる。縮合剤としては N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミドのようなジ置換カルボジイミド類、 N, N' -カルボ

ニルイミダゾールのようなアゾライド化合物、
N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン、オキシ塩化燐、アルコキシアセチレンなどの脱水剤、ジメチルホルムアミドとオキシ塩化燐から調整されるピルスマイヤー試薬などがあげられる。式(Ⅲ)を有する化合物の反応性誘導体としては酸ハライド、酸無水物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド、酸アジド等が用いられる。混合酸無水物としては炭酸モノメチルエステル、炭酸モノイソブチルエステルなどの炭酸モノエステルとの混合酸無水物やビバリン酸やトリクロル酢酸などのハロゲンで置換されていてもよい低級アルカン酸との混合酸無水物などが使用され、活性エステルとしては、たとえばp-ニトロフェニルエステル、ペンタクロルフェニルエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、N-ヒドロキシベンズトリアゾールエステルなどが用いられる。反応は一般に適当な溶媒中で行なわれる。溶媒としては反応に影響を与えないものである。

れば限定なく、例えばアセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロルメタン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、水などまたはこれらの混合物が用いられる。

本反応において使用される反応性誘導体の種類によつては必要に応じ塩基を存在させることがある。塩基の例としてはアルカリ金属化合物例えば重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど、脂肪族、芳香族、^{若しくは}含窒素複素環塩基例えばトリエチルアミン、ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、ピリジン、コリジン、ルチジンがあげられる。反応温度に特に限定はないが通常反応は室温又は冷却下で行なわれる。反応に要する時間は主としてアシル化方法の種類、反応温度等によつても異なるが通常十分乃至数十時間である。反応終了後、式(I)を有する化合物は常法によつて反応混合物から採取される。必要に応じて再結晶、クロマトグラフィー

等によつて精製することもできるが、分離することなく次の工程の原料として使用することもできる。

化合物(I)とチオ尿素とを反応させて化合物(II)を製造する反応は、通常適当な溶媒中で両者を接触させることによつて行なわれる。使用される溶媒は本反応に悪影響を与えないものであれば限定はないが、たとえば水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフランのような溶媒またはこれらの混合物が用いられる。反応を促進、完結させるために場合によつては酢酸ソーダ、重炭酸ソーダのような塩基を加える方がよい場合もある。反応温度に特に限定はないが、通常室温で行なうことができる。反応時間は反応条件にもよるが通常数十分^{及至}数時間である。反応終了後、生成した(II)は常法によつて反応混合物から採取される。たとえば減圧濃縮、抽出、再沈澱、クロマトグラフィーなどによつて単離することができる。



本発明の方法により製造される化合物(I)としては、たとえば

- (1) 7 - (4 - パラトルエンスルホニルオキシ
- 3 - オキソ - 2 - メトキシイミノブチリル
アミノ) - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸
- (2) 7 - (4 - パラトルエンスルホニルオキシ
- 3 - オキソ - 2 - メトキシイミノブチリル
アミノ) - 3 - メチル - 3 - セフエム - 4 -
カルボン酸
- (3) 7 - (4 - パラトルエンスルホニルオキシ
- 3 - オキソ - 2 - メトキシイミノブチリル
アミノ) セフアロスポラン酸
- (4) 7 - (4 - パラトルエンスルホニルオキシ
- 3 - オキソ - 2 - メトキシイミノブチリル
アミノ) - 3 - (1 - メチル - 1 H - テトラ
ゾール - 5 - イル) チオメチル - 3 - セフエ
ム - 4 - カルボン酸
- (5) 7 - (4 - パラトルエンスルホニルオキシ
- 3 - オキソ - 2 - メトキシイミノブチリル
アミノ) - 3 - (4 - メチル - 5 - オキソ -

6 - ヒドロキシ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 -
トリアジン - 3 - イル) チオメチル - 3 - セ
フエム - 4 - カルボン酸

(6) 7 - (4 - パラトルエンスルホニルオキシ
- 3 - オキソ - 2 - メトキシイミノブチリル
アミノ) - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエ
ム - 4 - カルボン酸

(7) 7 - (4 - メタンスルホニルオキシ - 3 -
オキソ - 2 - メトキシイミノブチリルアミノ)
セフアロスポラン酸

(8) 7 - (4 - フェニルスルホニルオキシ - 3
- オキソ - 2 - メトキシイミノブチリルアミ
ノ) - 3 - (2 - メチル - 1, 3, 4 - チアジア
ゾール - 5 - イル) チオメチル - 3 - セフエ
ム - 4 - カルボン酸

(9) 7 - (4 - パラトルエンスルホニルオキシ
- 3 - オキソ - 2 - メトキシイミノブチリル
アミノ) - 3 - メチル - 3 - セフエム - 4 -
カルボン酸 ピバロイルオキシメチルエステ
ル



- (10) 7 - (4 - パラトルエンスルホニルオキシ
- 3 - オキソ - 2 - メトキシイミノブチリル
アミノ) - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエ
ム - 4 - カルボン酸 ピバロイルオキシメチ
ルエステル
- (11) 7 - (4 - パラトルエンスルホニルオキシ
- 3 - オキソ - 2 - メトキシイミノブチリル
アミノ) - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸
ピバロイルオキシメチルエステル
- (12) 7 - (4 - パラトルエンスルホニルオキシ
- 3 - オキソ - 2 - メトキシイミノブチリル
アミノ) - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエ
ム - 4 - カルボン酸 ベンズヒドリルエステ
ル
- (13) 7 - (4 - パラトルエンスルホニルオキシ
- 3 - オキソ - 2 - エトキシイミノブチリル
アミノ) - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエ
ム - 4 - カルボン酸 メトキシメチルエステ
ル
- (14) 7 - (4 - パラトルエンスルホニルオキシ

− 3 − オキソ − 2 − メトキシイミノブチリル
アミノ) − 3 − カルバモイルオキシメチル −
3 − セフエム − 4 − カルボン酸 ペンジルエ
ステル など (いずれもシン型) がある。

本発明の方法により製造される化合物(II)とし
ては、たとえば

- (1) 7 − [2 − (2 − アミノチアゾール − 4 −
イル) − 2 − メトキシイミノアセトアミド]
− 3 − セフエム − 4 − カルボン酸
- (2) 7 − [2 − (2 − アミノチアゾール − 4 −
イル) − 2 − メトキシイミノアセトアミド]
− 3 − メチル − 3 − セフエム − 4 − カルボン
酸
- (3) 7 − [2 − (2 − アミノチアゾール − 4 −
イル) − 2 − メトキシイミノアセトアミド]
セフアロスポラン酸
- (4) 7 − [2 − (2 − アミノチアゾール − 4 −
イル) − 2 − メトキシイミノアセトアミド]
− 3 − (1 − メチル − 1 H − テトラゾール −
5 − イル) チオメチル − 3 − セフエム − 4 −

カルボン酸

- (5) 7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 -
イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド]
- 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 -

カルボン酸

- (6) 7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 -
イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド]
- 3 - (4 - メチル - 5 - オキソ - 6 - ヒド
ロキシ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジ
ン - 3 - イル) チオメチル - 3 - セフエム -
4 - カルボン酸

- (7) 7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 -
イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド]
- 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム, - 4 -
カルボン酸 ピバロイルオキシメチルエステ
ル

- (8) 7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 -
イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド]
- 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 -
カルボン酸 ベンズヒドリルエステル

(9) 7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 -
イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド]
- 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 -
カルボン酸 イソブチリルオキシメチルエス
テル

(10) 7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 -
イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド]
- 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 -
カルボン酸 1 - エトキシカルボニルオキシ
エチルエステル

(11) 7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 -
イル) - 2 - エトキシイミノアセトアミド]
- 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 -
カルボン酸 ピバロイルオキシメチルエステ
ル

(12) 7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 -
イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド]
- 3 - エトキシメチル - 3 - セフエム - 4 -
カルボン酸 ピバロイルオキシメチルエステ
ル など (いずれもシン型) があげられる。

特許
出願
在 中

次に参考例および実施例をあげて本発明の化合物の製造方法を具体的に説明するが、本発明はこれによつて限定されるものではない。

参考例 1

4-ブromo-3-オキシ酪酸ターシャリーブチルエステル 7.1 g とパラトルエンスルホン酸銀 9.45 g を 50 ml の乾燥アセトニトリルに加え光を遮断して室温で3日間攪拌する。反応液を濾過し濾液を減圧濃縮する。得られた油状物を含む結晶を酢酸エチルに溶かし不溶物を濾過して除く。濾液を減圧濃縮すると褐色油状物が得られる。油状物をシクロヘキサノール-酢酸エチルを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトで分離精製し得られた無色油状物をエーテル-n-ヘキサンから再結晶すると、4-パラトルエンスルホンイルオキシ-3-オキシ酪酸ターシャリーブチルエステルが無色柱状晶として 4.5 g 得られた。融点 67 ~ 69 °C

NMR (CDCl₃) δ ppm :

1.43 (9H, s, tert-Butyl)

2.43 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-}\text{C}_6\text{H}_4\text{-}$)

3.43 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{tBu}$)

4.60 (2H, s, $-\text{SO}_2\text{OCH}_2\text{CO}-$)

7.20 ~ 7.90 (4H, ベンゼン環)

元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{S}$

計算値 : C 54.92 ; H 6.15 ; S 9.78

実測値 : C 55.03 ; H 6.07 ; S 9.86

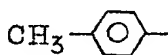
参考例 2

4-パラトルエンスルホニルオキシ-3-オキシソ酪酸ターシャリーブチルエステル 4.5 g を 40 ml の酢酸に溶かし室温で10分間に亘つて 1.42 g の亜硝酸ナトリウムを加える。更に50分間室温で攪拌した後反応液に200 ml の酢酸エチルを加え、酢酸エチル溶液を食塩水で洗う。酢酸エチル溶液を硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮すると褐色油状物が得られる。これをシクロヘキサン-酢酸エチルを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトで分離精製すると、無色結晶として4-パラトルエンスルホニルオキシ-3-オキシ-2-ハイドロオキシイミノ酪酸タ

ーシャリーブチルエステルが 1.66 g 得られた。
融点 106 ~ 108 °C (分解) (再結晶溶媒, エーテル-石油エーテル)

NMR (CDCl_3) δ ppm :

1.52 (9H, s, tert-Butyl)

2.43 (3H, s, CH_3 -)

5.04 (2H, s, $-\text{SO}_2\text{OCH}_2\text{CO}-$)

7.20 ~ 7.92 (4H, ベンゼン環)

10.23 (1H, s, $-\text{CO}-\underset{\text{N}-\text{OH}}{\text{C}}-\text{CO}-$)

分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_7\text{S}$

計算値 : C 50.48 ; H 5.36 ; N 3.92 ; S 8.98

実測値 : C 50.62 ; H 5.08 ; N 3.83 ; S 8.97

参考例 3

4-パラトルエンスルホニルオキシ-3-オキソ-2-ハイドロオキシイミノ酪酸ターシャリーブチルエステル 1.66 g を 20 ml の乾燥アセトンに溶解し氷冷下 960 mg の無水炭酸カリウムと 0.466 ml のジメチル硫酸を加え、室温で3時間攪拌する。反応液を 200 ml の氷水中に注ぎ、メチレンクロライドで抽出する。抽出液を食塩

水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮すると褐色油状物が得られる。これをシクロヘキサン-酢酸エチルを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトで分離精製すると、淡黄色油状物として4-パラトルエンスルホニルオキシ-3-オキソ-2-(シン型)メトキシイミノ酪酸ターシャリーブチルエステルが650 mg得られた。

NMR (CDCl_3) δ ppm :

1.50 (9H, s, tert-ブチル)

2.43 (3H, s, CH_3 -)

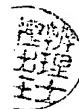
4.07 (3H, s, $\text{N}-\text{OCH}_3$)

5.05 (2H, s, $-\text{SO}_2\text{OCH}_2\text{CO}-$)

7.20 ~ 7.90 (4H, ベンゼン環)

参考例 4

4-パラトルエンスルホニルオキシ-3-オキソ-2-(シン型)メトキシイミノ酪酸ターシャリーブチルエステル 478 mg を 1 ml のメチレンクロライドに溶かし 2 ml のトリフロロ酢酸を加え、室温で4時間攪拌する。メチレンクロライドと過剰のトリフロロ酢酸を減圧留去し得ら



れた褐色油状物をイソプロピルエーテルに溶解し放置すると、4-パラトルエンスルホンオキシ-3-オキソ-2-(シン型)メトキシイミノ酪酸が無色結晶として178 mg得られた。

融点 131 ~ 132°C (分解)

元素分析値 $C_{12}H_{13}NO_7S$

計算値 : C 45.72 ; H 3.84 ; N 4.45 ; S 10.18

実測値 : C 45.50 ; H 3.92 ; N 4.32 ; S 9.98

NMR (d-6 acetone) δ ppm :

2.47 (3H, s, CH_3 -)

4.10 (3H, s, $\text{N}-\text{OCH}_3$)

5.20 (2H, s, $-\text{SO}_2\text{OCH}_2\text{CO}$)

7.25 ~ 7.95 (4H, ベンゼン環)

9.80 (1H, b.s., $-\text{CO}_2\text{H}$)

実施例 1


4-パラトルエンスルホンオキシ-3-オキソ-2-(シン型)メトキシイミノ酪酸 464 mgを塩化メチレン 20 mlに懸濁し-5°Cに冷やし0.204 mlのトリエチルアミンを加え5分間攪拌すると溶液となる。この溶液に0.17 mlのオキ

ザリルクロリドと1滴のジメチルホルムアミドを加え -5°C で20分間攪拌する。溶媒を留去すると、4-パラトルエンスルホンオキシ-3-オキソ-2-(シン型)メトキシイミノ酪酸クロリドを得る。一方7-アミノ-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル・パラトルエンスルホン酸塩530 mgを20 mlの塩化メチレンに溶かし -5°C で0.394 mlのジエチルアニリンに上記酸クロリドを10 mlの塩化メチレンに溶解した液を加える。 -5°C で5分間攪拌した後溶媒を濃縮する。得られた残渣を酢酸エチルに溶かし希塩酸水で洗う。硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮すると褐色油状物が得られる。これをシクロヘキサン-酢酸エチルを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトで分離精製すると、7-(4-パラトルエンスルホンオキシ-3-オキソ-2-(シン型)メトキシイミノブチルアミノ)-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエス

テルが無色泡状物として 510 mg 得られた。

NMR (CDCl_3) δ ppm :

1.22 (9H, s, tert-ブチル)

2.43 (3H, s, CH_3 -)

3.30 (3H, s, 3位- OCH_3)

3.51 (2H, s, 2位- CH_2 -)

4.10 (3H, s, N^{H} - OCH_3)

4.27 (2H, s, 3位- CH_2 -)

4.97 (1H, d, $J=5.0$, 6位- H)

5.07 (2H, s, $-\text{SO}_2\text{OCH}_2\text{CO}-$)

5.53 ~ 5.97 (3H, m, 7位- H とエステル
- $\text{OCH}_2\text{O}-$)

7.20 ~ 7.93 (5H, m, 7位- $\text{NH}-$ とベンゼン環)

実施例 2

実施例 1 の方法で調整した 4-パラトルエンスルホンイルオキシ-3-オキソ-2-(シン)-
-メトキシイミノ酪酸クロリドを塩化メチレン
10 ml に溶かした溶液を、7-アミノ-3-メ
チル-3-セフエム-4-カルボン酸ピバロイ
ルオキシメチルエステル塩酸塩 450 mg とジエチ

ルアニリン 0.4 ml を塩化メチレン 20 ml にとかし -5℃ に冷却した液に加える。室温で 15 分間攪拌後反応液を希塩酸で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製すると、7-(4-パラトルエンスルホンイルオキシ-3-オキソ-2-(シン)メトキシイミノブチリルアミノ)-3-メチル-3-セフエム-4-カルボン酸 ピバロイルオキシメチルエステルが淡黄色粉末として得られた。収量 430 mg

NMR (CDCl₃, δ ppm)

1.23 (9H, s)

2.16 (3H, s)

2.44 (3H, s)

3.46 (2H, br)

4.09 (3H, s)

4.97 (1H, d)

5.07 (2H, s)

5.5 ~ 6.0 (3H, m)

7.2 ~ 7.9 (5H, m)

実施例 3

実施例 1 の方法で調整した 4 - パラトルエン
スルホニルオキシ - 3 - オキソ - 2 - (シン)
- メトキシイミノ酪酸クロリドの塩化メチレン
1 0 ml 溶液を、7 - アミノセフアロスポラン酸
380 mg、ビストリメチル^{シリル}アセトアミド 1 g を酢酸
エチル 5 ml にとかした液に - 5℃ で滴加する。
氷冷下更に 1 時間攪拌後 反応液に酢酸エチル
5 0 ml を加えた後、減圧で約半分迄濃縮する。
残液を水洗し、更に食塩水で洗浄し、硫酸マグ
ネシウムで乾燥後濃縮する。析出物にエーテル
を加えて回収すると、7 - (4 - パラトルエン
スルホニルオキシ - 3 - オキソ - 2 - (シン)
メトキシイミノブチリルアミノ) セフアロスポ
ラン酸が 420 mg 得られた。

NMR (DMSO-d₆) δ ppm

2.00 (3 H , s)

2.49 (3 H , s)

3.55 (2 H , brs)

4.15 (3 H , s)

4.85 (2H, q)

5.05 (1H, d)

5.10 (2H, s)

5.82 (1H, d.d)

7.2 ~ 7.8 (4H, brs)

実施例 4

実施例 3 の方法に従つて 7-アミノセファロスポラン酸 330 mg の代りに 7-アミノ-3-セフェム-4-カルボン酸 350 mg を用いて反応させると、7-(4-パラトルエンスルホンオキシ-3-オキソ-2-(シン)メトキシイミノブチルアミノ)-3-セフェム-4-カルボン酸を得た。収量 360 mg

NMR (DMSO-d₆) δ ppm

2.42 (3H, s)

3.51 (2H, d)

4.12 (3H, s)

4.99 (1H, d)

5.10 (2H, s)

5.60 (1H, d.d)

6.51 (1H, s)

7.1 ~ 8.0 (4H, brs)

実施例 5

7-アミノ-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボン酸 ベンズヒドリルエステル 360 mg とジエチルアニリン 300 mg を塩化メチレン 5 ml にとかした液に、実施例 1 の方法で調整した 4-パラトルエンスルホニルオキシ-3-オキソ-2-(シン)-メトキシイミノ酪酸クロリドの塩化メチレン 10 ml 溶液を -5℃ で滴加する。氷冷下 30 分攪拌後、反応液を希塩酸、食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトで精製すると、7-(4-パラトルエンスルホニルオキシ-3-オキソ-2-(シン)メトキシイミノブチルアミノ)-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボン酸 ベンズヒドリルエステルが微黄色粉末として得られた。収量 420 mg

NMR (CDCl₃, δ ppm)

- 2.43 (3H, s)
 3.30 (3H, s)
 3.53 (2H, s)
 4.08 (3H, s)
 4.29 (2H, q)
 5.00 (1H, d)
 5.09 (2H, s)
 5.65 (1H, d, d)
 6.90 (1H, s)
 7.2 ~ 7.8 (14H, brs)

実施例 6

7 - (4 - パラトルエンスルホニルオキシ -
 3 - オキソ - 2 - (シン型) メトキシイミノブ
 チリルアミノ) - 3 - メトキシメチル - 3 - セ
 フェム - 4 - カルボン酸ピバロイルオキシメチ
 ルエステル 510 mg を 5 ml のエタノールに溶かし
 76 mg のチオ尿素と 84 mg の酢酸ナトリウムを
 加え、更に 3 ml の水を少量ずつ加え、室温で 3
 時間 30 分攪拌する。エタノールを留去し残渣
 を酢酸エチルに溶解し食塩水で洗う。硫酸マグ

ネシウムで乾燥後濃縮すると淡褐色泡状物が得られる。これをシリカゲルカラムクロマトで分離精製すると、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(シン)-メトキシイミノアセトアミド]-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステルが無色泡状物として 392 mg 得られた。

NMR (CDCl_3) δ ppm :

1.22 (9H, s, tert-ブチル)

3.30 (3H, s, 3位-O $\underline{\text{CH}_3}$)

3.53 (2H, s, 2位- $\underline{\text{CH}_2}$)

4.00 (3H, s, N^{II} -O $\underline{\text{CH}_2}$)

4.30 (2H, s, 3位- $\underline{\text{CH}_2}$ -)

5.05 (1H, d, $J=5.0$, 6位- $\underline{\text{H}}$)

5.70 ~ 6.30 (5H, m, 7位- $\underline{\text{H}}$ と側鎖-N $\underline{\text{H}_2}$ と
エステルの-O $\underline{\text{CH}_2}$ O-)

6.63 (1H, s, アミノチアゾール環 5位- $\underline{\text{H}}$)

8.27 (1H, d, $J=9.0$, 7位-N $\underline{\text{H}}$)

実施例 7

実施例 6 の方法に従つて 7 - (4 - パラトル
エンスルホニルオキシ - 3 - オキソ - 2 - (シ
ン) メトキシイミノブチルアミノ) - 3 - メ
トキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸
プロピオニルオキシメチルエステル 490 mg から、
7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル)
- 2 - (シン) メトキシイミノアセトアミド]
- 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カ
ルボン酸 プロピオニルオキシメチルエステル
370 mg を得た。

N M R (CDCl_3) δ ppm

1.17 (3 H , t)

2.41 (2 H , q)

3.28 (3 H , s)

3.51 (2 H , q)

4.02 (3 H , s)

4.27 (2 H , s)

5.08 (1 H , d)

5.6 ~ 6.2 (5 H , m)

6.67 (1 H , s)

8.10 (1H, d)

実施例 8

実施例 6 と同様の反応で以下の化合物を得た。

A) 7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 -
 イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド]
 - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 -
 カルボン酸 1 - エトキシカルボニルオキシ
 エチルエステル

NMR (CDCl₃) δ ppm

1.30 (3H, t)

1.61 (3H, d)

3.32 (3H, s)

3.57 (2H, s)

4.03 (3H, s)

4.30 (2H, s)

4.21 (2H, q)

5.10 (1H, d)

5.6 ~ 6.2 (3H, m)

6.70 (1H, s)

6.92 (1H, q)

8.20 (1H, d)

B) 7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 -
イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド]
- 3 - メトキシメチル - 3 - セフェム - 4 -
カルボン酸 イソブチリルオキシメチルエス
テル

NMR (CDCl₃) δ ppm

1.20 (6H, d)

2.66 (1H, septet)

3.21 (3H, s)

3.40 (2H, q)

4.01 (3H, s)

4.16 (2H, s)

5.05 (1H, d)

5.6 ~ 6.2 (5H, m)

6.65 (1H, s)

8.06 (1H, d)

C) 7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 -

イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド]
- 3 - エトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カ
ルボン酸 ピパロイルオキシメチルエステル

NMR (CDCl₃) δ ppm

1.19 (3H, t)

1.24 (9H, s)

3.49 (2H, q)

3.58 (2H, s)

4.06 (3H, s)

4.37 (2H, s)

5.07 (1H, d)

5.57 (2H, s)

5.88 (2H, s)

6.04 (1H, d.d)

6.76 (1H, s)

7.90 (1H, d)

D) 7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 -
イル) - 2 - エトキシイミノアセトアミド]
- 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 -

カルボン酸 ピバロイルオキシメチルエステ
ル

NMR (CDCl₃) δ ppm

1.22 (9H, s)

1.31 (3H, t)

3.30 (3H, s)

3.53 (2H, s)

4.28 (2H, s)

4.38 (2H, q)

5.01 (1H, d)

5.7 ~ 6.2 (5H, m)

6.71 (1H, s)

8.28 (1H, d)

実施例 9

7 - (4 - バラトルエンシルホニルオキシ -
3 - オキシ - 2 - メトキシイミノブチルアミ
ノ) - 3 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール
- 5 - イル) チオメチル - 3 - セフエム - 4 -
カルボン酸 350 mg をジメチルアセトアミド 5 ml
に溶かし、チオ尿素 100 mg を加えて室温で 4 時

間攪拌する。反応液にエーテル 50 ml を加え、析出した不溶物を分離し、5% 重炭酸ナトリウム水溶液少量にとかし、アンバーライト XAD-2 を用いたカラムクロマトグラフィーで精製すると、7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (シン) - メトキシイミノアセトアミド] - 3 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) チオメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ナトリウムを無色粉末として得る。収量 160 mg

核磁気共鳴スペクトル (D_2O) δ ppm

3.59 (2H, q)

3.93 (3H, s)

3.99 (3H, s)

4.10 (2H, q)

5.11 (1H, d)

5.72 (1H, d)

6.95 (1H, s)

実施例 10

実施例 9 と同様に反応させて 7 - (4 - パラ

トルエンスルホニルオキシイミノブチリルアミノ)セファロスポラン酸 300 mg から 7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド] セファロスポラン酸ナトリウム 140 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (D_2O) δ ppm

2.10 (3H, s)

3.53 (2H, q)

3.98 (3H, s)

4.75 (2H, q)

5.21 (1H, d)

5.81 (1H, d)

7.00 (1H, s)

実施例 11

7 - (4 - パラトルエンスルホニルオキシ - 3 - オキソ - 2 - メトキシイミノブチリルアミノ) - 3 - セフェム - 4 - カルボン酸 600 mg、チオ尿素 200 mg、酢酸ナトリウム 150 mg、メタノール 5 ml の混合物を室温で 5 時間攪拌する。反応液にジイソプロピルエーテル 20 ml を加え

沈澱を濾取、エーテルで洗浄すると、7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-セフエム-4-カルボン酸(シン異性体) 400 mgを得た。

核磁気共鳴スペクトル (D_2O) δ ppm

3.60 (2H, m)

3.98 (3H, s)

5.16 (1H, d)

5.80 (1H, d)

6.30 (1H, t)

6.98 (1H, s)

実施例 12

実施例 11 と同じように反応させて 7-(4-パラトルエンスルホンイルオキシ-3-オキソ-2-メトキシイミノブチルアミノ)-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボン酸 650 mg から 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボン酸 360 mg が得られた。本品をメタ

ノール 3 ml に加え、2-エチルヘキサン酸ナトリウムの 2 M 濃度酢酸エチル溶液 1 ml を加えると溶液となる。減圧で溶媒を一部留去し析出した結晶を酢酸エチルを加えて回収、酢酸エチルで洗浄すると上記カルボン酸のナトリウム塩が得られた。収量 350 mg

NMR δ (DMSO-D₂O) ppm

3.18 (3H, s)

3.34 (2H, br)

3.87 (3H, s)

4.25 (2H, s)

5.00 (1H, d)

5.59 (1H, d, d)

6.74 (1H, s)

7.26 (2H, br)

9.52 (1H, d)

実施例 13

実施例 11 と同じ操作で、対応する化合物(I)とチオ尿素から以下の化合物を得た。

A) 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-

イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド]
- 3 - (4 - メチル - 5 - オキソ - 6 - ヒド
ロキシ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジ
ン - 3 - イル) チオメチル - 3 - セフエム -
4 - カルボン酸

NMR (DMSO-d₆) δ ppm

3.30 (3H, s)

3.63 (2H, s)

3.93 (3H, s)

4.12 (2H, q)

5.13 (1H, d)

5.79 (1H, q)

6.73 (1H, s)

7.21 (2H, s)

9.59 (1H, d)

B) 7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 -
イル) - 2 - メトキシイミノアセトアミド]
- 3 - (2 - メチル - 5 - オキソ - 6 - ヒド
ロキシ - 2, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - トリアジ

ン - 3 - イル) チオメチル - 3 - セフエム -
4 - カルボン酸

NMR (DMSO-d₆) δ ppm

3.58 (2H, br)

3.61 (3H, s)

3.91 (3H, s)

4.18 (2H, q)

5.12 (1H, d)

5.77 (1H, d.d)

6.88 (1H, s)

7.21 (2H, s)

9.53 (1H, d)

特許出願人

三共株式会社

代理人 弁理士

桎出庄治

手続補正書（自発）

昭和56年7月3日

特許庁長官 島田春樹 殿

1. 事件の表示

昭和56年特許願第55231号

2. 発明の名称

セフアロスポリン誘導体およびその製造法

3. 補正をする者

事件との関件 特許出願人

住所 〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目1番地の6

名称 (185) 三共株式会社

代表者 取締役社長 河村喜典

4. 代理人

居所 〒140 東京都品川区広町1丁目2番58号

三共株式会社内

電話 492-3131

氏名 弁理士 (6007) 檜出庄治



5. 補正により増加する発明の数 1

6. 補正の対象 明細書の特許請求の範囲及び発明の詳細な説明の欄

7. 補正の内容 別紙の通り

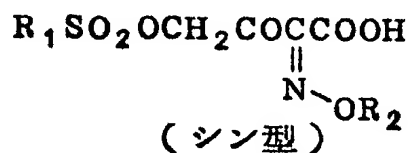


ble (1997)

$$\text{R}_1\text{SO}_2\text{OCH}_2\text{COC}-\text{CONH}-\text{[Bicyclic System]}-\text{COOR}_4$$

(シン型)

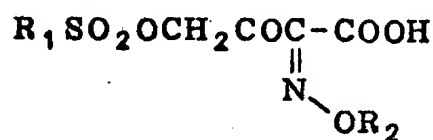
(2) 式



(2)

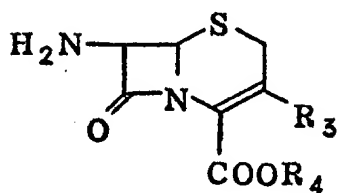
〔式中、 R_1 は置換基を有していてもよいフェニル基または低級アルキル基を、 R_2 は低級アルキル基を示す。〕で表わされるアルコキシミノ酪酸誘導体。

(3) 式



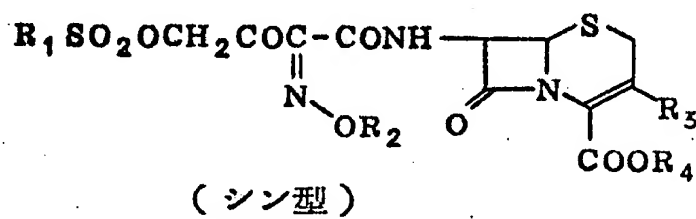
(シン型)

〔式中、 R_1 は置換基を有していてもよいフェニル基または低級アルキル基を、 R_2 は低級アルキル基を示す。〕で表わされるアルコキシミノ酪酸またはそのカルボキシル基における反応性誘導体と式



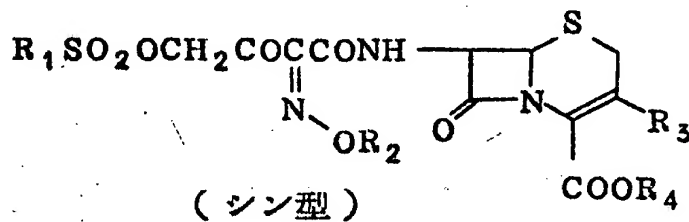
〔式中、 R_3 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、または式 $-CH_2R_5$ (式中、 R_5 は水素原子、水酸基、低級アル

コキシ基、ハロゲン原子、アジド基、アシルオキシ基、カルバモイルオキシ基、置換されていてもよい複素環チオ基を示す。) を、 COOR_4 はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。]で表わされる7-アミノセファロスポリン誘導体とを反応させることを特徴とする式



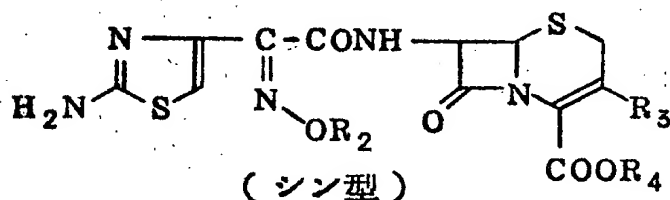
[式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および COOR_4 は前述したものと同意義を示す。]で表わされるセファロスポリン誘導体の製造法。

(4) 式



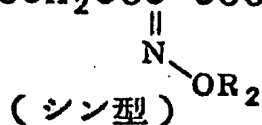
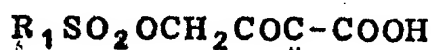
[式中、 R_1 は置換基を有していてもよいフ

エニル基または低級アルキル基を、 R_2 は低級アルキル基を、 R_3 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基 または式 $-\text{CH}_2\text{R}_5$ (式中、 R_5 は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アジド基、アシルオキシ基、カルバモイルオキシ基、置換されていてもよい複素環チオ基を示す。) を、 COOR_4 はエステル化されていてもよいカルボキシ基を示す。]で表わされる化合物とチオ尿素とを反応させることを特徴とする式

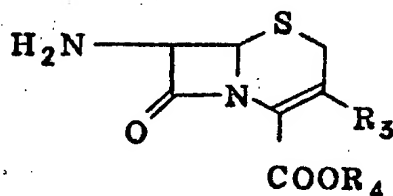


[式中、 R_2 , R_3 および COOR_4 は前述したものと同意義を示す。]で表わされるセファロスポリン誘導体の製造法。

(5) 式

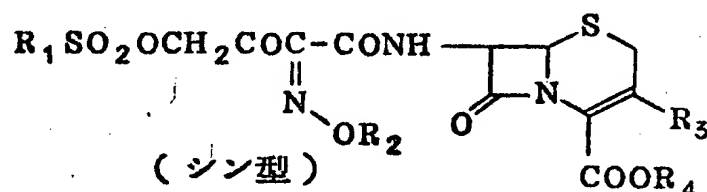


〔式中、 R_1 は置換基を有していてもよいフェニル基または低級アルキル基を、 R_2 は低級アルキル基を示す。〕で表わされるアルコキシイミノ酪酸またはそのカルボキシル基における反応性誘導体と式

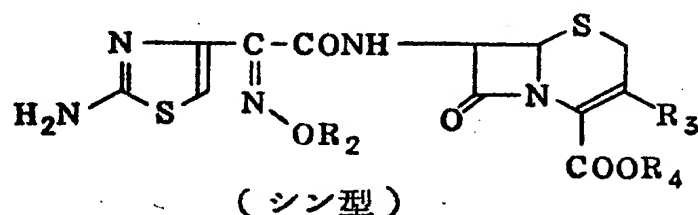


〔式中、 R_3 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基 または式 $-CH_2R_5$ (式中、 R_5 は水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、アジド基、アシルオキシ基、カルバモイルオキシ基、置換されていてもよい複素環チオ基を示す。) を、 $COOR_4$ はエステル化されていてもよいカルボキシル基を示す。〕で表わされる 7

—アミノセフアロスポリン誘導体とを反応させて
式



〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および $COOR_4$ は前述したものと同意義を示す。〕で表わされる化合物を製造し、該化合物とチオ尿素とを反応させることを特徴とする式



〔式中、 R_2 、 R_3 および $COOR_4$ は前述したものと同意義を示す。〕で表わされるセフアロスポリン誘導体の製造法。〕

2. 同第18頁11行目の

「(8) 7-(4-フェニルスルホニルオキシ-」を

「(8) 7-(4-ベンゼンスルホニルオキシ-」と

訂正する。

3. 同第 20 頁 3 乃至 4 行目の

「3 - セフエム - 4 - カルボン酸ベンジルエステル」の後に下記の語句を挿入する。

「(15) 7 - (4 - エタンスルホニルオキシ - 3 - オキソ - 2 - メトキシイミノブチリルアミノ) - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル

(16) 7 - (4 - ベンゼンスルホニルオキシ - 3 - オキソ - 2 - メトキシイミノブチリルアミノ) - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル」

4. 同第 35 頁 13 行目の

「4.00 (3H, s, $\overset{N}{N}$ -OCH₂)」を

「4.00 (3H, s, $\overset{N}{N}$ -OCH₃)」と訂正する。

5. 同第 40 頁 8 乃至 9 行目の

「4.28 (2H, s)

4.38 (2H, q)」を

「4.28 (2H, q)

4.30 (2H, s)」と訂正する。

6. 同第 40 頁 12 乃至 13 行目の

「 6.71 (1H, s)

8.28 (1H, d)」を

「 6.76 (1H, s)

7.70 (1H, d)」と訂正する。

7. 同第27頁14行目の「参考例4の記載」の後に下記の語句を挿入する。

「参考例5

4 - プロモ - 3 - オキシ酪酸ターシャリーブチルエステル 8.25 g とエタンスルホン酸銀 1.13 g を 50 ml の乾燥アセトニトリルに加え 30 分間攪拌還流する。反応液を濾過し濾液を減圧濃縮する。得られた油状物をベンゼンに溶かし、水洗、重ソウ水洗、食塩水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧濃縮すると褐色油状物が得られる。油状物をシクロヘキサン - 酢酸エチルを展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトで分離精製すると、4 - エタンスルホンルオキシ - 3 - オキシ酪酸ターシャリーブチルエステルが黄色油状物として 7.7 g 得られた。

NMR (CDCl₃) δ ppm

1.3 2 ~ 1.6 2 (9 H + 3 H , s + t , tert-Butyl +

CH₃CH₂SO₃⁻)

3.3 0 (2 H , q , J = 7.0 , CH₃CH₂SO₃⁻)

3.4 7 (2 H , s , -CH₂CO₂⁺Bu)

4.8 7 (2 H , s , -SO₂OCH₂CO⁻)

参考例 6

4 - エタンスルホニルオキシ - 3 - オキシ 酪酸ターシャリーブチルエステル 7.7 g を 50 ml の酢酸に溶かし、氷冷下 2.2 g の亜硝酸ナトリウムと 0.1 ml の濃硫酸を加える。反応液を室温で 40 分間攪拌後 500 ml の酢酸エチルを加え、酢酸エチル溶液を食塩水で洗う。酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮すると黄褐色結晶が得られる。結晶をエーテル - 石油エーテルから再結晶すると、無色結晶として 4 - エタンスルホニルオキシ - 3 - オキシ - 2 - ハイドロオキシイミノ酪酸ターシャリーブチルエステルが 5.9 g 得られた。融点 85 ~ 87 °C (分解)

NMR (CDCl₃) δ ppm

1.4 7 (3 H , t , J = 7.0 , CH₃CH₂SO₂O⁻)

1.57 (9H, s, t-Butyl)

3.33 (2H, q, $J=7.0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_2\text{O}-$)

5.23 (2H, s, $-\text{SO}_2\text{OCH}_2\text{CO}-$)

10.50 (1H, s, $-\text{CO}\overset{\text{N}-\text{OH}}{\text{C}}\text{CO}-$)

元素分析値 $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_7\text{S}$ 計算値 : C, 40.71 ;
H, 5.81 ; N, 4.75 ; S, 10.87 , 実測値 : C, 40.29 ;
H, 5.73 ; N, 4.61 ; S, 11.17

参考例 7

4 - エタンスルホニルオキシ - 3 - オキシ -
2 - ハイドロオキシイミノ酪酸ターシャリープ
チルエステル 5.9 g を 50 ml の乾燥アセトンに
溶かし氷冷下 4.14 g の無水炭酸カリウムと
1.86 ml のジメチル硫酸を加え室温で1時間攪
拌する。反応液を 500 ml の氷水中に注ぎ、酢
酸エチルで抽出する。抽出液を食塩水で洗い、
硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮すると褐色油状
物を得られる。これをベンゼン - 酢酸エチルを
展開溶媒とするシリカゲルカラムクロマトで分
離精製すると、淡黄色油状物として 4 - エタン

スルホニルオキシ-3-オキソ-2-(シン型)
メトキシイミノ酪酸ターシャリーブチルエステ
ルが3.13 g得られた。

NMR (CDCl₃) δ ppm

1.43 (3H, t, J=7.0, CH₃CH₂SO₂O-)

1.50 (9H, s, t-Butyl)

3.27 (2H, q, J=7.0, CH₃CH₂SO₂O-)

4.07 (3H, s, -COCCO-)
N-OCH₃

5.18 (2H, s, -SO₂OCH₂CO-)

参考例 8

参考例 5 と同様にして 4-プロモ-3-オキ
ソ酪酸ターシャリーブチルエステル 5.0 g とペ
ンゼンスルホン酸銀 6.5 g から 4-ベンゼンス
ルホニルオキシ-3-オキソ酪酸ターシャリー
ブチルエステルが無色針状晶として 3.4 g 得ら
れた。融点 94~96 °C

元素分析値 C₁₄H₁₈O₆S 計算値 : C, 53.50 ;
H, 5.78 ; S, 10.20 , 実測値 : C, 53.49 ; H, 5.70 ;
S, 10.16

NMR (CDCl₃) δ ppm

1.43 (9H, s, t-Butyl)

3.43 (2H, s, -COCH₂CO-)

4.63 (2H, s, -SO₂OCH₂CO-)

7.40~8.03 (5H, m, ベンゼン環 - H)

参考例 9

参考例 2 と同様にして 4 - ベンゼンスルホニルオキシ - 3 - オキソ酪酸ターシャリーブチルエステル 3.4 g と亜硝酸ナトリウム 900 mg から 4 - ベンゼンスルホニルオキシ - 3 - オキソ - 2 - ハイドロオキシイミノ酪酸ターシャリーブチルエステルが無色針状晶として 2.95 g 得られた。融点 93~95 °C (分解)

元素分析値 C₁₄H₁₇NO₇S 計算値: C, 49.02; H, 5.00; N, 4.08; S, 9.35, 実測値: C, 48.93; H, 5.06; N, 4.01; S, 9.41

NMR (CDCl₃) δ ppm

1.57 (9H, s, t-Butyl)

5.07 (2H, s, -SO₂OCH₂CO-)

7.40~8.03 (5H, m, ベンゼン環 - H)

1 0.1 7 (1 H , b.s , $\text{N}-\underline{\text{OH}}$)

参考例 1 0

参考例 3 と同様にして 4 - ペンゼンスルホニ
ルオキシ - 3 - オキソ - 2 - ハイドロオキシイ
ミノ酪酸ターシャリーブチルエステル 2.9 5 g
と無水炭酸カリウム 1.8 0 g とジメチル硫酸
0.8 ml から 4 - ペンゼンスルホニルオキシ - 3
- オキソ - 2 - (シン型) メトキシイミノ酪酸
ターシャリーブチルエステルが無色油状物とし
て 8 0 0 mg 得られた。

NMR (CDCl_3) δ ppm

1.5 0 (9 H , s , t-Butyl)

4.0 5 (3 H , s , $\text{N}-\underline{\text{OCH}_3}$)

5.0 7 (2 H , s , $-\text{SO}_2\text{OCH}_2\text{CO}-$)

7.3 0 ~ 8.0 0 (5 H , m , ベンゼン環 - $\underline{\text{H}}$) 」

8. 同第 4 6 頁 1 2 行目の「実施例 1 3 の記載」
の後に下記の語句を挿入する。

「実施例 1 4

4 - エタンスルホニルオキシ - 3 - オキソ -
2 - (シン型) メトキシイミノ酪酸ターシャリ

ーブチルエステル 1.56 g を 5 ml のトリフルオロ酢酸に溶かし室温で7時間攪拌する。反応液を濃縮すると褐色油状物が得られる。油状物を1晩放置すると結晶となる。結晶をアセトンに溶かし脱色炭処理後濃縮し得られた結晶をメチレンクロライド-石油エーテルから再結晶すると、淡桃色針状晶として4-エタンスルホニルオキシ-3-オキソ-2-(シン型)メトキシイミノ酪酸が995 mg 得られた。融点 85.5~89 °C

NMR (重アセトン) δ ppm

1.40 (3H, t, $J=7.0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_2\text{O}-$)

3.34 (2H, q, $J=7.0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_2\text{O}-$)

4.13 (3H, s, $-\text{COC}-\text{CO}-$)
 $\text{N}-\text{OCH}_3$

5.33 (2H, s, $-\text{SO}_2\text{OCH}_2\text{CO}-$)

11.10 (1H, b.s., $-\text{CO}_2\text{H}$)

元素分析値

計算値: C, 33.23; H, 4.38; N, 5.54; S, 12.67

実測値: C, 33.16; H, 4.29; N, 5.49; S, 12.67

実施例 1.5

4 - エタンスルホニルオキシ - 3 - オキシ -
2 - (シン型) メトキシイミノ酪酸 480 mg を
塩化メチレン 20 ml に溶かし - 5℃ に冷やし
0.263 ml のトリエチルアミンと 0.22 ml のオキ
ザリルクロリドと 1 滴のジメチルホルムアミド
を加え - 5℃ で 20 分間攪拌する。溶媒を留去
すると、4 - エタンスルホニルオキシ - 3 - オ
キシ - 2 - (シン型) メトキシイミノ酪酸クロ
リドを得る。一方 7 - アミノ - 3 - メトキシメ
チル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ピバロイ
ルオキシメチルエステル・パラトルエンスルホ
ン酸塩 690 mg を 20 ml の塩化メチレンに溶か
し - 5℃ で 0.51 ml のジエチルアニリンを加え
更に上記酸クロリドを 10 ml の塩化メチレンに
溶解した液を加える。 - 5℃ で 10 分間攪拌し
た後溶媒を濃縮する。得られた残渣を酢酸エチ
ルに溶かし希塩酸水、水で洗う。硫酸マグネシ
ウムで乾燥後濃縮すると褐色泡状物が得られる。
これをシクロヘキサン - 酢酸エチルを展開溶媒

とするシリカゲルカラムクロマトで分離精製すると、無色泡状物として7-(4-エタンスルホニルオキシ-3-オキソ-2-(シン型)メトキシイミノブチリルアミノ)-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステルが632 mg得られた。

NMR (CDCl₃) δ ppm

1.22 (9H, s, t-Butyl)

1.43 (3H, t, J=7.0, CH₃CH₂SO₂O-)

3.27 (2H, q, J=7.0, CH₃CH₂SO₂O-)

3.30 (3H, s, 3位-OCH₃)

3.54 (2H, b.s, 2位-CH₂-)

4.13 (3H, s, N-OCH₃)

4.26 (2H, s, 3位-CH₂-)

5.00 (1H, d, J=5.0, 6位-H)

5.27 (2H, s, -SO₂OCH₂CO-)

5.60~5.97 (3H, m, 7位-Hとエステルの
-OCH₂O-)

7.55 (1H, d, J=9.0, 7位-NH-)

実施例 1 6

7 - (4 - エタンスルホニルオキシ - 3 - オキシ - 2 - (シン型) メトキシイミノブチリルアミノ) - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ピペロイルオキシメチルエステル 6 3 2 mg を 8 ml のエタノールに溶かし 9 1 mg のチオ尿素と 1 4 6 mg の酢酸ナトリウムを加え、更に 3 ml の水を少量ずつ加え、室温で 5 時間 3 0 分攪拌する。エタノールを留去し残渣を酢酸エチルに溶解し食塩水で洗う。硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮すると褐色泡状物が得られる。これをシリカゲルカラムクロマトで分離精製すると、で得られた化合物 実施例 6 と同一物の 7 - [2 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) - 2 - (シン型) - メトキシイミノアセトアミド] - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ピペロイルオキシメチルエステルが無色泡状物として 4 4 0 mg 得られた。

実施例 1 7

実施例 1 4 と同様にして 4 - ベンゼンスルホ

ニル キシ - 3 - オキソ - 2 - (シン型) メト
キシイミノ酪酸ターシャリーブチルエステル
800 mg とトリフルオロ酢酸 5 ml から、4 - ペン
ゼンスルホニルオキシ - 3 - オキソ - 2 - (シ
ン型) メトキシイミノ酪酸が結晶として 600
mg 得られた。

NMR (重アセトン) δ ppm

4.06 (3H, s, $\text{N}-\text{OCH}_3$)

5.17 (2H, s, $-\text{SO}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CO}-$)

7.37 ~ 8.03 (5H, m, ペンゼン環 - H)

10.33 (1H, s, $-\text{CO}_2\text{H}$)

実施例 18

実施例 1 と同様にして 4 - ペンゼンスルホニ
ルオキシ - 3 - オキソ - 2 - (シン型) メトキ
シイミノ酪酸 350 mg と 7 - アミノ - 3 - メト
キシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ピ
パロイルオキシメチルエステル・パラトルエン
スルホン酸塩 530 mg とから、7 - (4 - ペン
ゼンスルホニルオキシ - 3 - オキソ - 2 - (シ
ン型) メトキシイミノブチリルアミノ) - 3 -

メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボン
酸ピパロイルオキシメチルエステルが淡黄色泡
状物として510mg得られた。

NMR (CDCl_3) δ ppm

1.22 (9H, s, t-Butyl)

3.30 (3H, s, 3位- OCH_3)

3.52 (2H, b.s, 2位- CH_2 -)

4.10 (3H, s, N^{H} - OCH_3)

4.27 (2H, s, 3位- CH_2 -)

4.98 (1H, d, $J=5.0$, 6位- H)

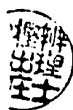
5.08 (2H, s, $-\text{SO}_2\text{OCH}_2\text{CO}-$)

5.60~5.90 (3H, m, 7位- H とエステルの
 $-\text{OCH}_2\text{O}-$)

7.40~8.03 (5H, m, ベンゼン環- H)

実施例 19

実施例 6 と同様にして 7 - (4 - ベンゼンス
ルホニルオキシ - 3 - オキソ - 2 - (シン型)
メトキシイミノブチルアミノ) - 3 - メトキ
シメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボン酸ピバ
ロイルオキシメチルエステル 510mg とチオ尿



素 7 6 号から、7 - [2 - (2 - アミノチアゾ
ール - 4 - イル) - 2 - (シン型) メトキシイ
ミノアセトアミド] - 3 - メトキシメチル - 3
- セフエム - 4 - カルボン酸ピパロイルオキシ
メチルエステルが 3 6 0 号得られた。 」

以 上